

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/025542 A1(51) 国際特許分類: A61K 9/14, 9/16, 9/20, 9/48, 47/02,
47/38, 47/34, 31/192, 31/337, 31/4184, 31/436, 31/4422,
31/4745, 31/522, 31/5513, 31/565, 31/568, 31/573

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/013418

(22) 国際出願日: 2004 年 9 月 15 日 (15.09.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-323287 2003 年 9 月 16 日 (16.09.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会
社 LTT バイオファーマ (LTT BIO-PHARMA CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1056201 東京都港区愛宕 2 丁目 5 番
1 号 Tokyo (JP).

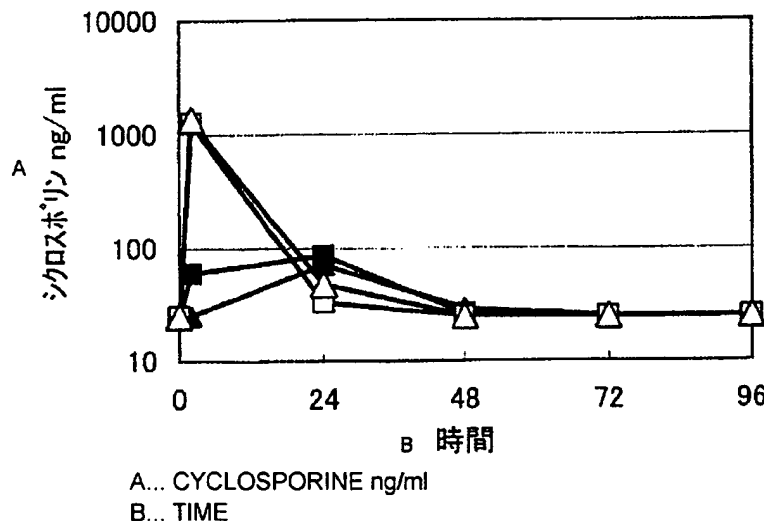
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 水島 裕
(MIZUSHIMA, Yutaka) [JP/JP]; 〒1060032 東京都港
区六本木 6 丁目 1 2-3-2402 Tokyo (JP). 石原
務 (ISHIHARA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒1430024 東京都
大田区中央 5 丁目 2 4-1 4-101 Tokyo (JP). 嶋田
恵美 (SHIMADA, Emi) [JP/JP]; 〒2740067 千葉県船
橋市大穴南 5 丁目 6-6 Chiba (JP).(74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA, Osamu); 〒1020072 東京
都千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 1 2 号 岩田ビル 7 階
草間特許事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

[続葉有]

(54) Title: FINE GRAIN HAVING FAT-SOLUBLE DRUG ENCAPSULATED THEREIN, PROCESS FOR PRODUCING THE
SAME AND PREPARATION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 脂溶性薬物封入微粒子、その製造法およびそれを含有する製剤



(57) Abstract: It is intended to provide a fine grain having a fat-soluble drug encapsulated therein, in which a biodegradable and porous inorganic fine grain (in particular, a biodegradable and porous hydroxyapatite) is employed as a carrier and which can exert a favorable absorbability *in vivo* by parenteral administration (for example, injection) or oral administration; a process for producing the same; and a preparation containing the same. Namely, a fine grain having a fat-soluble drug encapsulated therein, characterized in that the fat-soluble drug is encapsulated in a fine grain being made of porous hydroxyapatite and having an average grain size of from 1 to 20 μ m. By dispersing such fine grains by using a dispersion agent such as hydroxymethylcellulose sodium (CMC), an injection usable in intravenous, subcutaneous or intramuscular administration, which shows an excellent absorbability *in vivo*, can be obtained.

BEST AVAILABLE COPY

[続葉有]

WO 2005/025542 A1



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 生分解性の多孔性無機微粒子、特に生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトをキャリアとして使用し、特に注射投与等の非経口投与、あるいは経口投与により、良好に生体内吸収性を得ることができる脂溶性薬物を封入した微粒子、その製造法およびそれを含有する製剤を提供する。脂溶性薬物を、平均粒径が $1 \sim 20 \mu m$ を有する生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子に封入させてなることを特徴とする脂溶性薬物封入微粒子であり、これをヒドロキシメチルセルロースナトリウム(CMC)などの分散剤で分散することにより、静脈内、皮下、筋肉内投与が可能な注射剤とすることができ、その生体内吸収性は優れたものである。

明 細 書

脂溶性薬物封入微粒子、その製造法およびそれを含有する製剤

技術分野

[0001] 本発明は、脂溶性薬物を多孔性無機微粒子に封入した微粒子に関する。さらに詳しくは、脂溶性薬物を、生分解性の多孔性無機微粒子である生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトに封入した微粒子、その製造法およびそれを含有する製剤に関する。

背景技術

[0002] 従来から生体に投与されている薬物は、水溶性薬物と脂溶性薬物に分類することができる。脂溶性薬物の投与方法として経口投与の他に、非経口投与、特に注射投与が行われている。脂溶性薬物を経口投与した場合には、生体内吸収性が悪く、薬物によっては吸収性にばらつきがあり、また肝臓で分解し、薬効が失活するなどの問題がある。

[0003] 一方、注射投与はこれらの問題をある程度解決するものであるが、脂溶性薬物のために注射用蒸留水による注射製剤は不可能であり、通常油性溶剤または界面活性剤を用いたミセル剤の形態で皮下注射あるいは筋肉内注射が行われている。またまれに有機溶媒に溶解して多量の水性液剤で希釈する静脈注射が用いられているが、これらの投与方法でも注射製剤として不可能な脂溶性薬物がある。

[0004] また、注射製剤による投与は、投与部位における疼痛以外に刺激性が散見され、また副作用が強くて、生物学的利用率(バイオアベイラビリティ)の低下・ばらつきが多いこと、患者に苦痛を与えることなどの問題点があった。したがって、経口投与において吸収を促進するとともに、生体内吸収性にばらつきのない脂溶性薬物の投与技術の開発、あるいは、注射投与にあたって油性溶剤、界面活性剤あるいは有機溶剤などを使用しないで投与でき、副作用の発現がない脂溶性薬物を含有する注射製剤技術の開発が、医療現場で望まれている。

[0005] ところで最近、カルシウム含有の水難溶性無機物微粒子にタンパク質、低分子化合物または遺伝子を封入した微粒子(特許文献1)が知られているが、ここで使用される

薬物は水溶性薬物であり、脂溶性薬物を多孔性無機微粒子に封入させる技術は具体的に知られていない。また、薬物をカルシウム化合物に分散、付着させた経鼻吸収用組成物(特許文献2)、あるいはカルシウム含有の微粒子の表面にカルシトニンを吸着させた経鼻吸収剤(非特許文献1)などが知られている。

[0006] 特許文献1: WO 02/096396号公報

特許文献2: 特開平8-027031号公報

非特許文献1: 臨床薬理(Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.,)26(1), p.127-128

[0007] 本発明者等は、脂溶性薬物の投与技術を開発するべく鋭意検討を行い、上述の技術をさらに発展させ、カルシウム含有の生分解性の多孔性無機微粒子、特に生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトに着目した。生分解性のハイドロキシアパタイトは生体内において生分解されることから、極めて良好な薬物輸送キャリアとなり得るものであるが、これまで生分解性ハイドロキシアパタイト自体を注射投与させ、そこに封入した薬物を生体内吸収させようとする考え方は、知られていなかった。

[0008] そこで、本発明者等は、生分解性ハイドロキシアパタイトの多孔質性に着目し、かかるハイドロキシアパタイトを微粒子とし、脂溶性薬物を生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子に封入した場合に、得られた微粒子は、自重量と同程度またはそれ以上の脂溶性薬物を封入しており、経口投与あるいは注射投与することにより、当該多孔性の微粒子がキャリアとなって生体内に移行し、その場で微粒子中に封入された脂溶性薬物を放出し、良好な生体内吸収性を示すことを新規に見出し、本発明を完成させるに至った。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] したがって本発明は、生分解性の多孔性無機微粒子、特に生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトをキャリアとして使用し、特に注射投与等の非経口投与、あるいは経口投与により、良好に生体内吸収性を得ることができる脂溶性薬物を封入した微粒子、その製造法およびそれを含有する製剤を提供することを課題とする。

また、本発明は、脂溶性薬物を封入し、生体内へ注射投与し得るキャリアとしての、生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] かかる課題を解決するための本発明は、具体的には、

- (1) 脂溶性薬物を、平均粒径が $1\sim 20\ \mu\text{m}$ を有する生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子に封入させてなることを特徴とする脂溶性薬物封入微粒子；
- (2) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、 $100\sim 800^\circ\text{C}$ で焼成して得たハイドロキシアパタイトである(1)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (3) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、ハイドロキシアパタイトにリン酸カルシウムを加えて焼成して得たハイドロキシアパタイトである(2)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (4) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの平均粒径が $1\sim 8\ \mu\text{m}$ であって、注射投与可能な(1)ないし(3)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (5) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの平均粒径が $1\sim 20\ \mu\text{m}$ であって、局所投与または経口投与可能な(1)ないし(3)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (6) 脂溶性薬物がステロイドホルモン、脂溶性ビタミン、脂溶性生物由来薬物および脂溶性合成薬物から選ばれるものである上記(1)ないし(5)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (7) ステロイドホルモンがエナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テストステロン、エストラジオール、吉草酸エストラジオール、安息香酸エストラジオール、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾンおよび酢酸プレドニゾロンから選ばれるものである(6)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (8) 脂溶性生物由来薬物がシクロスポリン、タクロリムス、パクリタキセルおよび塩酸イリノテカンから選ばれるものである(6)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (9) 脂溶性合成薬物がジアゼパム、ケトプロフェン、クロルプロマジン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ベシル酸アムロジピン、カンデサルタンシレキセチル、アシクロビル、シスプラチン、メサトレキセート、カルモフル、テガフル、ドキソルビシン、クラリスロマイシン、アズトレオナム、セフニジル、ナリジクス酸、オフロキサシンおよびノルフロキサシンから選ばれるものである(6)に記載の脂溶性薬物封入微粒子；
- (10) 前記(1)ないし(9)のいずれかに記載された脂溶性薬物封入微粒子を有効成

分として含有することを特徴とする経口的または非経口的投与用製剤；

(11) 経口的投与用製剤が錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、腸溶性錠剤、腸溶性カプセル剤または腸溶性顆粒剤である(10)に記載の製剤；

(12) 非経口的投与用製剤が皮下注射剤、静脈注射剤または筋肉注射剤のいずれかである(10)に記載の製剤；

(13) 脂溶性薬物を封入し、生体内へ注射投与し得るキャリアとしての生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子；

(14) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、100～800℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトである(13)に記載の微粒子；

(15) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの平均粒径が1～8 μm である(13)に記載の微粒子；

(16) 自重量と同程度またはそれ以上の脂溶性薬物を封入し得る上記(13)ないし(15)に記載の微粒子；

(17) 脂溶性薬物を有機溶媒または含水有機溶媒に溶解し、当該溶液に平均粒径が1～20 μm を有する生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子を加え、非封入の薬物を除去したのち、溶媒を凍結乾燥、噴霧乾燥または減圧濃縮によって留去することからなる脂溶性薬物封入微粒子の製造方法；

(18) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、100～800℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトである(17)に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法；

(19) 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、ハイドロキシアパタイトにリン酸カルシウムを加えて焼成して得たハイドロキシアパタイトである(18)に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法；

(20) 溶媒を留去後、得られた微粒子を分散剤とともに懸濁することを特徴とする(17)ないし(19)に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法；

(21) 分散剤がカルボキシメチルセルロースナトリウムまたは非イオン性界面活性剤である(20)に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法；

(22) 有機溶媒がアセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブチルアルコール、エチルエーテルおよび酢酸エチルから選ばれる1種または2種以上である(17)に

記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法;および

(23) 生分解性の多孔性のハイドロキシアパタイトにリン酸カルシウムを加えて焼成して得たハイドロキシアパタイト;

である。

発明の効果

- [0011] 本発明が提供する脂溶性薬物を封入した生分解性の微粒子は、例えば脂溶性薬物であるエナント酸テストステロン、シクロスポリンなどを生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトに封入した微粒子であり、その粒子径が極めて小さいため25〜27ゲイジを有する細い注射針にて皮下注射、静脈注射、筋肉注射が可能である。

また、注射投与された場合には、脂溶性薬物はキャリアである生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトから放出され、良好な生体内吸収を示し、その吸収性は徐放的であり、さらに、有機溶剤あるいは油性溶剤を使用することなく、注射用製剤に製剤化しうる利点を有している。

また、キャリアとしての生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトは、投与後生分解されるため、安全性にも優れたものである。

図面の簡単な説明

- [0012] [図1]シクロスポリン含有ハイドロキシアパタイト微粒子の皮下注射投与および静脈注射投与におけるシクロスポリンの血中濃度の推移を示す図である。(実施例7) 図中、■および▲は皮下注射をした各マウスの結果を示し、□および△は静脈内注射した各マウスの結果を示す。

- [0013] [図2]ハイドロキシアパタイトの生分解性に及ぼす焼成温度の影響を示した図である。(実施例8) 図中、○は凍結乾燥して得たハイドロキシアパタイトの結果を、●は180℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトの結果を、▲は400℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトの結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

- [0014] 本発明は、上記するように、脂溶性薬物を、平均粒子が1〜20 μm を有する生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子に封入させてなることを特徴とする脂溶性薬物封入微粒子である。

かかる脂溶性薬物を封入するハイドロキシアパタイトは、生分解性であり、特に、100〜800℃で焼成したハイドロキシアパタイトが本発明の目的を最も良く達成できる。また、ハイドロキシアパタイトに対し10〜50% (重量比) のリン酸カルシウムを加えて焼成することにより、本発明の脂溶性薬物を封入した微粒子を体内へ投与したとき、キャリアとして使用されたハイドロキシアパタイトの生分解を早めることも本発明の特徴である。

[0015] ハイドロキシアパタイトは、いわゆる骨成分として生体適合性を有するため種々の医療用材料として使用されてきているものである。しかしながら、本発明で使用するハイドロキシアパタイトは、その生分解性を確保し、微粒子として注射投与し得るまで細かく粉碎されたものである。したがって、注射投与し得る微細な粒径を有する生分解性ハイドロキシアパタイトとして、極めて特異的なものである。

[0016] 本発明で使用するハイドロキシアパタイトは、微粒子であると共に多孔質性であり、その多孔のなかに脂溶性薬物を封入し得るものであり、ハイドロキシアパタイトの自重と同程度またはそれ以上、例えば、ハイドロキシアパタイト1gに対して1g以上の脂溶性薬物を封入し得る特徴を有している。また、ハイドロキシアパタイトは生分解性であるため、キャリアとして封入した脂溶性薬物を放出中および放出した後にも生分解され、生体内吸収性を高めるものである。

[0017] もちろん、かかる生分解性ハイドロキシアパタイトの多孔質性を利用し、その微粒子に脂溶性薬物を封入した本発明の脂溶性薬物封入微粒子は、注射投与のみならず、経口投与によりハイドロキシアパタイト中に封入された脂溶性薬物を生体内吸収させることも可能である。注射投与が可能な微粒子であるか、また経口投与が可能な微粒子であるかは、その粒径を選択することによって可能となる。したがって、その粒径の選択も、本発明の特徴のひとつである。

[0018] すなわち、静脈注射の場合のキャリアとして使用する場合には、ハイドロキシアパタイトの粒子直径は1〜8 μm 、好ましくは1〜5 μm 程度であり、皮下注射、筋肉注射の場合もほぼ同様の粒径のハイドロキシアパタイトが使用される。また、点眼、経鼻、経皮等の局所投与あるいは経口投与の場合には、ハイドロキシアパタイトの粒径は1〜20 μm 程度のものが好ましい。このように投与形態によって、使用するハイドロキ

シアパタイトの粒径を適宜選択することが好ましい。

なお、ハイドロキシアパタイトの微粒子における粒径の調整は、スプレードライ法の強さ、遠心分離の仕方などにより行うことができる。

[0019] 一方、上記した生分解性ハイドロキシアパタイトに封入する脂溶性薬物としては、「水にとけにくいー水にほとんど溶けない」の範囲内のものであって、有機溶媒または含水有機溶媒に溶ける脂溶性薬物であればいずれでも使用可能である。具体的には、例えば、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テストステロン、エストラジオール、吉草酸エストラジオール、安息香酸エストラジオール、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸プレドニゾンなどのステロイドホルモン；ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKなどの脂溶性ビタミン；シクロスポリン、タクロリムス、パクリタキセル、塩酸イリノテカンなどの脂溶性生物由来薬物；ジアゼパム、ケトプロフェン、クロルプロマジン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ベシル酸アムロジピン、カンデサルタンシレキセチル、アシクロビル、シスプラチン、メサトレキセート、カルモフル、テガフル、ドキソルビシン、クラリスロマイシン、アズトレオナム、セフニジル、ナリジクス酸、オフロキサシン、ノルフロキサシンなどの脂溶性合成薬物をあげることができるが、これらに限定されるものではない。

[0020] 本発明が提供する脂溶性薬物を生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトに封入した微粒子は、例えば以下のようにして調製することができる。すなわち、封入すべき脂溶性薬物を有機溶媒または含水有機溶媒に溶解し、当該溶液に生分解性ハイドロキシアパタイトの微粒子を加え、5〜30分間振とう、遠心後、非封入の薬物を除去したあと、溶媒を凍結乾燥、噴霧乾燥、減圧濃縮などのいずれかによって留去することにより製造される。

[0021] 使用しうる有機溶媒または含水有機溶媒としては、脂溶性薬物を完全に溶解できる溶媒であればどのようなものでも使用することができるが、例えば、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブチルアルコール、エチルアルコール、酢酸エチルなどの水と混合し得る有機溶媒の1種または2種以上を適宜選択して使用するのがよく、特に凍結乾燥で除ける溶媒が好ましい。その使用量は、脂溶性薬物が溶解するのに十分な量であればよい。なお、有機溶媒または含水有機溶媒の留去には、簡便さ

の点から凍結乾燥が好ましいものである。

- [0022] 有機溶媒または含水有機溶媒を留去したあとの残渣を懸濁液とする場合、薬物封入微粒子の凝集、多孔からの脂溶性薬物の流出を抑えるために、分散剤を使用することが好ましい。そのような分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)で代表される高分子分散剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(Tween80など)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン界面活性剤、高分子化合物が使用されるが、CMCが好ましい。
- [0023] 本発明が提供する脂溶性薬物封入の微粒子は、経口投与、非経口投与によって生体内投与することができる。非経口投与、特に皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射などの注射剤として使用することにより、既存の脂溶性薬物の注射剤がかかえる問題点を改善するという有用性を発揮する。
- [0024] 例えば、従来の脂溶性薬物の注射剤の場合は油性溶剤を使用して注射製剤を調製していることが多い。例えばエナント酸テストステロンの注射剤は、ゴマ油を使用するために注射製剤としては粘稠性のものであり、22ゲイジ以上の太い針で筋肉注射をするため、患者の苦痛を招くものであった。これに対し本発明微粒子を使用する場合には、その粒径が1〜8 μ m、または1〜20 μ mの均一な微粒子であること、注射剤として使用する溶剤が非粘稠性のものが使用できることから、25〜27ゲイジの針で皮下注射、静脈注射することが可能であり、患者の苦痛を開放するものである。
- [0025] また、シクロスポリンの従来の非経口投与は、シクロスポリンを一旦アルコールに溶解後、多量の水で希釈し点滴投与しているので、アルコール禁忌の患者には使用し難く、かつ点滴投与は不便である。これに対し、本発明の微粒子を使用する場合には、少量の懸濁液として皮下注射、静脈注射、筋肉注射を行うことができる。そのいずれの場合にも、徐放効果が期待できるものである。
- [0026] したがって、本発明が提供する微粒子を使用した注射剤の大きな特徴は、従来の脂溶性薬物の注射製剤として慣用されていた注射剤用の油性溶剤、油性基剤、乳化剤などを使用することなく、分散剤、好ましくはCMCのみを少量用いることにより懸濁注射液として投与できる点である。

- [0027] また、本発明が提供する微粒子を経口投与する場合の製剤としては錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、腸溶性錠剤、腸溶性カプセル剤または腸溶性顆粒剤等をあげることができる。なお、キャリアとして使用するハイドロキシアパタイトが酸で溶け易いため、腸溶性製剤とすることが好ましく、かかる腸溶性製剤としては、腸溶性の錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの形態をとるのが好ましい。これらの製剤化には、製剤学的に慣用されている各種賦形剤、添加剤、フィルムコーティング基剤、安定化剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤などを適宜選択して製剤化することができる。

実施例

- [0028] 以下に本発明を実施例、試験例等をもってさらに具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

[0029] 実施例1:

400℃で焼成した平均直径5 μ mの多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子50mgに、100 μ Lのエナント酸テストステロン溶液(500mgのエナント酸テストステロンを200 μ Lのアセトンに溶解した溶液)を加えた。さらに、アセトン100 μ Lを添加し、ボルテクスで攪拌後、3, 500rpm/5分間遠心分離し、上清を除去した。得られた沈殿物を減圧吸引し、アセトンを完全に留去することで、本発明のエナント酸テストステロンを封入したハイドロキシアパタイトの微粒子を得た。

- [0030] 以上のようにして作製されたエナント酸テストステロンを封入したハイドロキシアパタイト微粒子を、2mLのアセトン中で37℃、1時間振とうし、3, 500rpm/5分間遠心分離し、得られた上清中のエナント酸テストステロンの量を、HPLCにより定量した。その結果、ハイドロキシアパタイト微粒子50mgあたりエナント酸テストステロンが47mg封入されていた。

この脂溶性薬物の封入量は、ハイドロキシアパタイトの自重に対して、略同重量のものであり、ハイドロキシアパタイトの多孔性を利用して、脂溶性薬物が多量に封入されている事実を示すものであった。

[0031] 実施例2:分散性試験

実施例1で調製したエナント酸テストステロン封入ハイドロキシアパタイトの微粒子約100mgを、5mLのTween80(0.001〜0.1%)、CMC(0.03〜0.3%)、0.1%

ポリビニルアルコール、あるいは0.1%プルロニックF68水溶液中に懸濁し、10分間放置後、3,500rpm/5分間遠心分離した。得られた上清を、エステラーゼを含むPBS (Esterase (Sigma社、50 units)/mL) 中で100倍希釈し37℃で1時間インキュベート後、ELISA (Cayman Chemical Company社) により、上清中に含まれるテストステロンを定量した。

上記の界面活性剤、あるいは高分子化合物を添加することにより、ハイドロキシアパタイト微粒子の分散安定性が高まることが判明した。

その結果を、表1に示した。

[0032] [表1]

分散剤	T w e e n 8 0			
添加量 (%)	0.1	0.01	0.003	0.001
放出されたTE / 全TE (%)	4.0	0.6	0.2	0.2
分散剤	C M C			ポリビニルアルコール
添加量 (%)	0.3	0.1	0.03	0.1
放出されたTE / 全TE (%)	2.5	1.3	0.4	0.6

TE: エナント酸テストステロン

[0033] 表1中に示した結果からも判明するように、CMC、Tween80ともに、濃度に依存して微粒子からの主薬であるエナント酸テストステロンの放出量が多くなり、さらに同濃度(0.1%)であっても、CMCの方がTween80より放出量が少ないことが判明した。

また、市販のエナント酸テストステロン油性製剤(125mg/mL)を使用するときは21-22ゲイジの注射針を用いているが、本実施例の懸濁液の場合には25-27ゲイジの注射針で投与が可能であった。

[0034] 実施例3: 生体内吸収性試験(既存薬との比較)

実施例1で調製したエナント酸テストステロン封入ハイドロキシアパタイトの微粒子を0.3%CMCで懸濁した懸濁液(エナント酸テストステロン:23.8mg/匹)およびエナルモンデポー(エナント酸テストステロン29.9mg/匹、帝国臓器製薬社)を、8週齢雌ddy系マウスへ各250μLずつ皮下注射投与した。

投与後1、3、24、48、96および120時間後に眼窩から採血を行い、ELISA(

OXFORD BIOMEDICAL RESEARCH社)により、血漿中に含まれるテストステロンを定量した。その結果を表2に示した。

[0035] [表2]

投与 製剤	テストステロンの血漿中濃度 (ng/mL)				未投与
	本発明の 懸濁液	本発明の 懸濁液	エナルモン デポー	エナルモン デポー	
動物 No.	1	2	3	4	5
1 時間後	140	130	135	65	0
3 時間後	275	190	135	50	0
24 時間後	70	75	130	60	0
48 時間後	60	105	45	45	0
96 時間後	40	25	40	30	0
120 時間後	35	40	40	20	0

[0036] 表2に示した結果からも判明するように、テストステロンの血漿中濃度はエナルモンデポーと本発明の懸濁液ともに投与後3時間をピークに達し、その後徐々に低下し120時間後では、本発明の懸濁液を皮下投与したマウスの血漿中濃度の方がエナルモンデポーを皮下投与した場合よりも高いものであった。

以上からみれば、本発明の懸濁液中に含まれるエナント酸テストステロン封入ハイドロキシアパタイトの微粒子からのテストステロンの放出量が多く、徐放的なものであることが理解される。

[0037] 実施例4: 徐放性試験

実施例1で調製したエナント酸テストステロン封入ハイドロキシアパタイトの微粒子を、0.3%CMCで懸濁した懸濁液(エナント酸テストステロン:1.9mg/匹)を、8週齢雌ddy系マウスへ尾静脈より静脈内注射した。投与直後、投与後1、24および48時間後に眼窩から採血を行い、ELISA(OXFORD BIOMEDICAL RESEARCH社)により血漿中に含まれるテストステロンを定量した。その結果を表3に示した。

[0038] [表3]

動物 No.	テストステロンの血漿中濃度 (μg/mL)		
	1	2	3
投与直後	0.4	0.3	1.0
投与1時間後	2.4	1.8	2.2
投与24時間後	2.4	1.6	1.9
投与48時間後	2.0	1.6	1.9

[0039] 表3に示した結果からも判明するように、テストステロンの血中濃度は投与後1時間をピークに、徐々に低下していった。このことから、本発明の懸濁液は静脈注射が可能であり、しかも徐放性を示すことが判明した。

[0040] 実施例5:

400℃で焼成した平均直径5 μ mの多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子10mgに、シクロスポリンのアセトン溶液(16mgのシクロスポリンを200 μ Lのアセトンに溶解した溶液)、あるいはエタノール溶液(57mgのシクロスポリンを200 μ Lのエタノールに溶解した溶液)を加えた。これらをボルテクスで攪拌後、3500rpm/5分間遠心分離し、上清を除去した。得られた沈殿物を減圧吸引し、アセトン、エタノールを留去することでシクロスポリンを封入したハイドロキシアパタイト微粒子を得た。

上記で得た各シクロスポリン封入のハイドロキシアパタイト微粒子を900 μ Lのエタノール中で37℃にて1時間振とうし、3500rpm/5分間遠心分離した後、上清中のシクロスポリンの量をHPLCにより定量した。

その結果、ハイドロキシアパタイト微粒子10mgあたり、アセトン溶液で調製した場合にはシクロスポリンが2.5mg、エタノール溶液で調製した場合にはシクロスポリンが7.3mg封入されていた。

[0041] 試験例6:分散性試験

上記の実施例5で得られたシクロスポリン封入ハイドロキシアパタイトの微粒子について、実施例2で検討した分散性試験と同様に試験行ったところ、界面活性剤を添加することにより本実施例で得られたシクロスポリン封入ハイドロキシアパタイト微粒子の分散安定性が高まることが分かった。また、その懸濁液は25-27ゲイジの注射針を使用することで、注射投与が可能であった。

[0042] 実施例7:

100℃で焼成した平均直径5 μ mの多孔性ハイドロキシアパタイト微粒子20mgに、シクロスポリンのエタノール溶液(57mgのシクロスポリンを200mLのエタノールに溶解した溶液)を加え、実施例5と同様にしてシクロスポリン封入ハイドロキシアパタイト微粒子を得た。

作製されたシクロスポリン封入ハイドロキシアパタイト微粒子に0.3%CMC水溶液

200 μ Lを加え、8週齢雌ddy系マウスの皮下(2匹)、あるいは尾静脈(2匹)に、シクロスポリン量として1.64mg/匹となるように皮下注射投与あるいは静脈内注射投与した。投与後2、24、48、72および96時間後に試験マウスから採血を行い、ELISA (OXFORD BIOMEDICAL RESEARCH社)により血漿中に含まれるシクロスポリンを定量した。

その結果を図1に示した。

- [0043] 図中に示した結果からも判明するように、シクロスポリンの血中濃度の推移は、静脈内注射投与の場合には、投与後2時間をピークに、また皮下注射投与の場合には、投与後24時間をピークに徐々に低下していった。

これは、本発明の懸濁液は、静脈内注射および皮下注射が可能であり、また、ハイドロキシアパタイトの多孔質性を利用し、多孔に封入されているシクロスポリンが徐々に放出している結果、徐放性を示しているものと考えられた。

- [0044] 実施例8:ハイドロキシアパタイトの生分解性に及ぼす焼成温度の影響

焼成温度として、180℃および400℃で焼成したハイドロキシアパタイト微粒子のそれぞれ各20mgに0.3%CMC溶液5mLを加え、ボルテックスで1分間攪拌しハイドロキシアパタイト微粒子の溶液を調製した。

得られた各溶液を、13週齢雄性的Wister系ラットの背中2ヶ所に500 μ Lずつ皮下注射投与した。なお、凍結乾燥して得たハイドロキシアパタイトの微粒子についても検討した。3週間にわたり背中を切開し、ハイドロキシアパタイト微粒子の残存量を写真で撮影し、あわせて残存量を測定した。その結果を図2に示した。図に示した結果からも判明するように、いずれの微粒子も2〜3週で生分解され、消失していたが、400℃で焼成したハイドロキシアパタイトの方が消失しにくかった。

- [0045] また、スプレードライする前にハイドロキシアパタイト懸濁液にリン酸カルシウムを10〜50%の割合で加えたものでは消失時間が短く、混合の割合に準じて1〜7日間で消失した。これは、リン酸カルシウムを加えて焼成することによりハイドロキシアパタイト微粒子の体内における生分解を速め、不要となったキャリアの消失を速める効果があり、副作用を軽減することを示すものであった。

- [0046] 実施例5と同様の方法により調製したシクロスポリンを封入するハイドロキシアパタイ

トの微粒子(微粒子10mgあたりシクロスポリン10mg封入:以下、「本発明の微粒子」という)を用いた、製剤例を以下に示す。

[0047] 実施例9:製剤例1(注射剤)

本発明の微粒子0.25gを、0.5mg/mLの生理食塩水10mLに懸濁させ、注射剤を得た。この注射剤のpHは4.5〜7.2であり、浸透圧比は、約1であった。

[0048] 実施例10:製剤例2(腸溶性錠剤)

配合処方

本発明の微粒子	25mg
乳糖	185mg
トウモロコシデンプン	5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

上記処方により、常法に従い、シクロスポリン25mg含有の250mg錠剤を得、腸溶性コーティング剤(オイドラギット(登録商標)R)によりコーティングを行い、腸溶性錠剤を得た。

[0049] 実施例11:製剤例3:腸溶性顆粒剤

本発明の微粒子	50mg
乳糖	200mg
トウモロコシデンプン	15mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

上記処方により、常法に従って顆粒剤を得、得られた顆粒剤を腸溶性コーティング剤(オイドラギット(登録商標)RS)によりコーティングを行い、腸溶性顆粒を得た。

[0050] 実施例12:製剤例4:腸溶性カプセル剤

上記実施例11で得た腸溶性コーティング前の顆粒を腸溶性カプセルに充填し、腸溶性カプセル剤を得た。

産業上の利用可能性

[0051] 以上説明したように、本発明は、生分解性の多孔性無機微粒子、特に生分解性の

多孔性ハイドロキシアパタイトをキャリアとして使用し、脂溶性薬物を経口投与あるいは注射投与等の非経口投与により、良好に生体内吸収性を得ることができる、脂溶性薬物を封入した微粒子を提供するものである。

かかるハイドロキシアパタイトの微粒子は、注射投与された場合には、脂溶性薬物はキャリアである生分解性ハイドロキシアパタイトから放出され、良好な生体内吸収を示し、その吸収性は徐放的であり、さらに、有機溶剤あるいは油性溶剤を使用することなく、注射用製剤に製剤化しうる利点を有する。

[0052] また、経口投与の場合においては、脂溶性薬物を経口投与することにより認められた、生体内吸収性の悪さ、薬物によっては吸収性のばらつき、また肝臓で分解・失活等が認められないものであり、医療上の価値は多大なものである。

請求の範囲

- [1] 脂溶性薬物を、平均粒径が1〜20 μm を有する生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子に封入させてなることを特徴とする脂溶性薬物封入微粒子。
- [2] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、100〜800℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトである請求項1に記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [3] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、ハイドロキシアパタイトにリン酸カルシウムを加えて焼成して得たハイドロキシアパタイトである請求項2に記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [4] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの平均粒径が1〜8 μm であって、注射投与可能な請求項1ないし3のいずれかに記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [5] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの平均粒径が1〜20 μm であって、局所投与または経口投与可能な請求項1ないし3のいずれかに記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [6] 脂溶性薬物がステロイドホルモン、脂溶性ビタミン、脂溶性生物由来薬物および脂溶性合成薬物から選ばれるものである請求項1ないし5のいずれかに記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [7] ステロイドホルモンがエナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テストステロン、エストラジオール、吉草酸エストラジオール、安息香酸エストラジオール、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾンおよび酢酸プレドニゾンから選ばれるものである請求項6に記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [8] 脂溶性生物由来薬物がシクロスポリン、タクロリムス、パクリタキセルおよび塩酸イリノテカンから選ばれるものである請求項6に記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [9] 脂溶性合成薬物がジアゼパム、ケトプロフェン、クロルプロマジン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ベシル酸アムロジピン、カンデサルタンシレキセチル、アシクロビル、シスプラチン、メサトレキセート、カルモフル、テガフル、ドキシソルビシン、クラリスロマイシン、アズトレオナム、セフニジル、ナリジクス酸、オフロキサシンおよびノルフロキサシンから選ばれるものである請求項6に記載の脂溶性薬物封入微粒子。
- [10] 請求項1ないし9のいずれかに記載された脂溶性薬物封入微粒子を有効成分とし

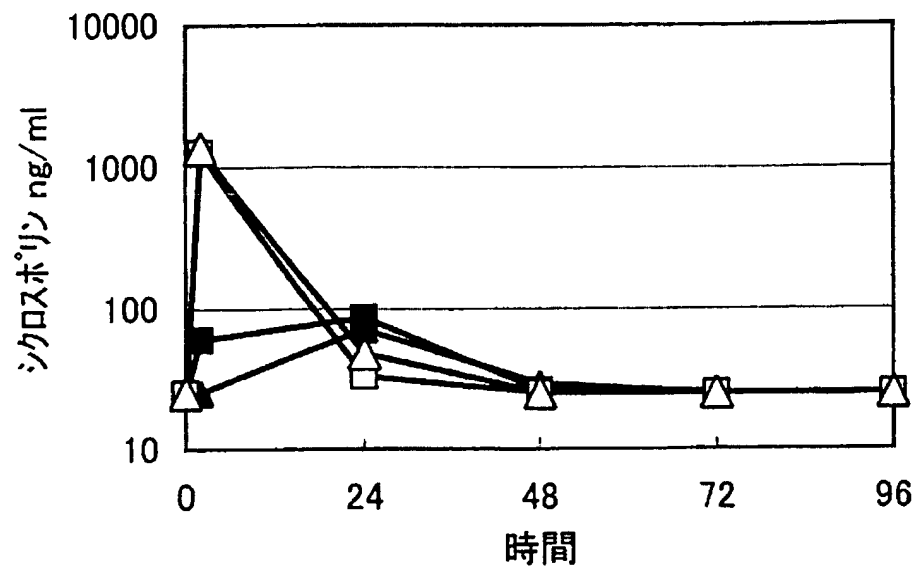
て含有することを特徴とする経口的または非経口的投与用製剤。

- [11] 経口的投与用製剤が錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、腸溶性錠剤、腸溶性カプセル剤または腸溶性顆粒剤である請求項10に記載の製剤。
- [12] 非経口的投与用製剤が皮下注射剤、静脈注射剤または筋肉注射剤のいずれかである請求項10に記載の製剤。
- [13] 脂溶性薬物を封入し、生体内へ注射投与し得るキャリアとしての生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子。
- [14] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、100〜800℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトである請求項13に記載の微粒子。
- [15] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの平均粒径が1〜8 μm である請求項13に記載の微粒子。
- [16] 自重量と同程度またはそれ以上の脂溶性薬物を封入し得る請求項13ないし15のいずれかに記載の微粒子。
- [17] 脂溶性薬物を有機溶媒または含水有機溶媒に溶解し、当該溶液に平均粒径が1〜20 μm を有する生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子を加え、非封入の薬物を除去したのち、溶媒を凍結乾燥、噴霧乾燥または減圧濃縮によって留去することからなる脂溶性薬物封入微粒子の製造方法。
- [18] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、100〜800℃で焼成して得たハイドロキシアパタイトである請求項17に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法。
- [19] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトが、ハイドロキシアパタイトにリン酸カルシウムを加えて焼成して得たハイドロキシアパタイトである請求項18に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法。
- [20] 溶媒を留去後、得られた微粒子を分散剤とともに懸濁することを特徴とする請求項17ないし19のいずれかに記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法。
- [21] 分散剤がカルボキシメチルセルロースナトリウムまたは非イオン性界面活性剤である請求項20に記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法。
- [22] 有機溶媒がアセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブチルアルコール、エチルエーテルおよび酢酸エチルから選ばれる1種または2種以上である請求項17に

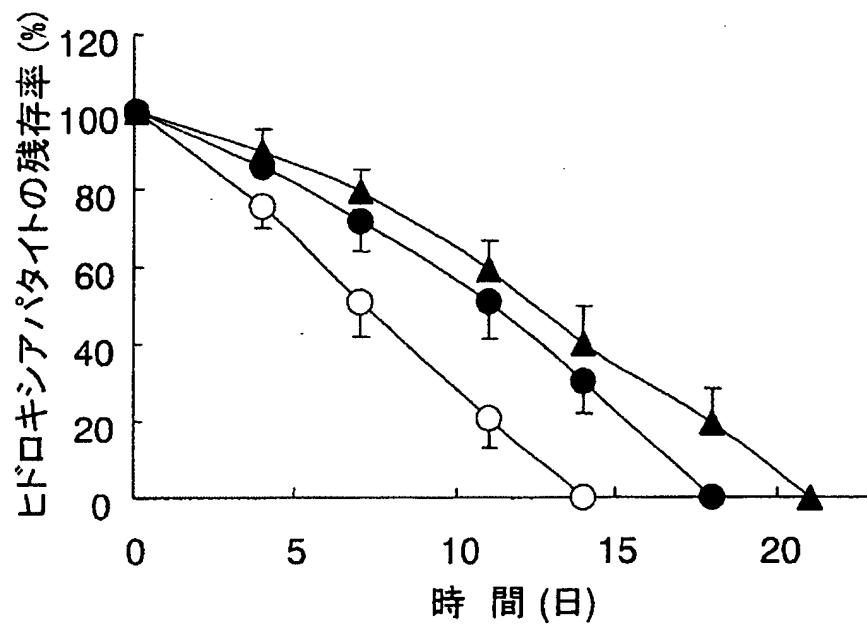
記載の脂溶性薬物封入微粒子の製造方法。

- [23] 生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイトにリン酸カルシウムを加えて焼成して得たハイドロキシアパタイト。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/JP2004/013418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 Int.Cl⁷ A61K9/14, 9/16, 9/20, 9/48, 47/02, 47/38, 47/34, 31/192,
 31/337, 31/4184, 31/436, 31/4422, 31/4745, 31/522, 31/5513,
 31/565, 31/568, 31/573

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

 Int.Cl⁷ A61K9/00, 47/00, 31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAP (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-512336 A (FERX INC.), 02 April, 2003 (02.04.03), Full text; Claims; Par. Nos. [0037] to [0040], [0051], [0056] to [0059]; examples 4 to 6 & WO 01/28587 A2 & AU 2001/10905 B & EP 1221974 A2 & JP 2003-321348 A	1-22
X	JP 3-218310 A (Asahi Optical Co., Ltd.), 25 September, 1991 (25.09.91), Full text; Claims; page 3, upper right column, middle part to lower left column, middle part; page 3, lower left column, 4th line from the bottom to lower right column, the last line; page 4, upper left column, line 4 to lower left column, line 7; examples 1 to 6; test example 1 & EP 376331 A2 & US 5055307 A	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
 10 December, 2004 (10.12.04)

 Date of mailing of the international search report
 28 December, 2004 (28.12.04)

 Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013418

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5164186 A (ARS JAPAN KABUSHIKI KAISHA), 17 November, 1992 (17.11.92), Full text; Claims; examples & DE 3834944 A1	1-22
X	JP 9-208457 A (Asahi Optical Co., Ltd.), 12 August, 1997 (12.08.97), Full text; Claims; examples 1, 2 & US 5851670 A	1-22
X	JP 2002-348234 A (Proteck Co., Ltd.), 04 December, 2002 (04.12.02), Full text; Claims; Par. Nos. [0011] to [0013], [0014], [0016] & WO 02/96396 A1 & EP 1398025 A1 & US 2004/185113 A	1-22
A	JP 2002-521343 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES S.A.S.), 16 July, 2002 (16.07.02), Full text; Claims; Par. No. [0069] & WO 00/4916 A1 & AU 9949646 B & EP 1098660 A1 & US 6270700 A & EP 1240896 A2	1-22
A	JP 6-329557 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 29 November, 1994 (29.11.94), Full text; Claims; Par. Nos. [0013] to [0015]; examples (Family: none)	1-22
A	JP 5-339165 A (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 December, 1993 (21.12.93), Full text; Claims; Par. No. [0019]; examples (Family: none)	1-22
A	JP 2001-524937 A (Etex Corp.), 04 December, 2001 (04.12.01), Full text; Claims & WO 98/16209 A2 & AU 9749025 B & EP 941079 A1 & US 6132463 A & US 6139578 A & US 6277151 A & US 6541037 A & US 6544290 A	1-22
A	WO 02/32402 A1 (CAMBRIDGE BIOSTABILITY LTD.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text & US 6190701 A & AU 2001/11986 B & EP 1328255 A1 & JP 2004-513093 A & JP 2004-196776 A & EP 1449523 A1 & EP 1452171 A2	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013418

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-524096 A (NYCOMED IMAGING AS), 27 November, 2001 (27.11.01), Full text & WO 98/47532 A1 & AU 9870686 B & EP 977593 A1	1-22
A	JP 2002-524491 A (Etex Corp.), 06 August, 2002 (06.08.02), Full text & WO 00/15194 A1 & AU 9961456 B & EP 1117381 A1 & CA 2342207 A1 & US 5676976 A & US 2003/82232 A & US 6214368 A & US 2342207 A	1-22
A	WO 03/30943 A1 (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA), 17 April, 2003 (17.04.03), Full text; Claims & US 2003/134811 A & AU 2002/331484 B & AU 2002/331489 B	1-22
A	WO 98/35703 A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 20 August, 1998 (20.08.98), Full text; Claims; example V & CA 2280957 A1 & AU 9862782 B & EP 967999 A2 & US 6455495 A	1-22
A	WO 02/15881 A2 (DYTECH CORP., LTD.), 28 February, 2002 (28.02.02), Full text & AU 2001/79970 B & EP 1311241 A2 & JP 2004-506679 A	1-22
A	JP 5-255095 A (Kabushiki Kaisha Advance), 05 October, 1993 (05.10.93), Full text; Claims; Par. Nos. [0005], [0006]; examples 1 to 4; experimental example 1 (Family: none)	1-22
A	JP 5-253459 A (Asahi Optical Co., Ltd.), 05 October, 1993 (05.10.93), Full text (Family: none)	1-22
A	JP 11-216357 A (Tsutsumi Techno Planning Yugen Kaisha), 10 August, 1999 (10.08.99), Full text; Par. No. [0023] (Family: none)	20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013418

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-536340 A (Merck & Co., Inc.), 29 October, 2002 (29.10.02), Full text; Claims; examples 5, 6 & WO 00/45841 A2 & AU 2000/27492 B & US 6251678 A & EP 1150712 A2	20, 21
X	JP 6-296676 A (NGK Spark Plug Co., Ltd.), 25 October, 1994 (25.10.94), Full text; Claims 3, 5; example 1; table 1 (Family: none)	23
X	JP 2003-62061 A (NGK Spark Plug Co., Ltd.), 04 March, 2003 (04.03.03), Full text; Par. No. [0028] (Family: none)	23
X	JP 2003-38636 A (Toshiba Ceramics Co., Ltd.), 12 February, 2003 (12.02.03), Full text; Par. No. [0042] (B) & EP 1197233 A1 & US 2002/52662 A	23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013418

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013418

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

<Unity>

- [1] Claims 1 to 9 (hereinafter referred to as the first invention group)
- [2] Claims 10 to 12 (hereinafter referred to as the second invention group)
- [3] Claims 13 to 16 (hereinafter referred to as the third invention group)
- [4] Claims 17 to 22 (hereinafter referred to as the fourth invention group)
- [5] Claim 23 (hereinafter referred to as the fifth invention group)

Based on the definition in each claim, it appears that the invention-specifying matter common to an arbitrary invention belonging to any of the first to fourth invention groups and an arbitrary invention belonging to the fifth invention group resides exclusively in "biodegradable and porous hydroxyapatite". However, it is recognized that biodegradable and porous hydroxyapatite had been well known before the priority date of the present case without a need for citing documents. In particular, porous hydroxyapatites (seemingly each having a certain degree of biodegradability) and baked hydroxyapatite containing calcium phosphate which is indistinguishable from any of the hydroxyapatites falling within the scope as specified in claim 23 per se are reported in the following documents that are cited in the international search report. Thus, it is considered that these materials had been known by those skilled in the art before the priority date of the present case.

- JP 6-296676 A (NGK Spark Plug Co., Ltd.) 25 October, 1994 (25.10.94), full text; claims 3 and 5; example 1; table 1 (Family: none)
- JP 2003-62061 A (NGK Spark Plug Co., Ltd.) 04 March, 2003 (04.03.03), full text; Par. No. [0028] (Family: none)
- JP 2003-38636 A (Toshiba Ceramics Co., Ltd.) 12 February, 2003 (12.02.03), full text; Par. No. [0042] (B)
& EP 1197233 A1 & US 2002/52662 A

Such being the case, the above-described "biodegradable hydroxyapatite" cannot be considered as a technical feature making a contribution over prior art. Thus, it cannot be recognized that the first to fourth invention groups and the fifth invention group have any special technical feature in common and, therefore, these invention groups cannot be considered as relating to each other so as to have a single technical feature in common.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K9/14, 9/16, 9/20, 9/48, 47/02, 47/38, 47/34, 31/192, 31/337, 31/4184, 31/436, 31/4422, 31/4745, 31/522, 31/5513, 31/565, 31/568, 31/573

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K9/00, 47/00, 31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAP (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-512336 A (ファークス インコーポレーテッド) 2003.04.02 文献全体、特許請求の範囲、【0037】 - 【0040】、【0051】、【0056】 - 【0059】、実施例4-6 & WO 01/28587 A2 & AU 2001/10905 B & EP 1221974 A2 & JP 2003-321348 A	1-22
X	JP 3-218310 A (旭光学工業株式会社) 1991.09.25 文献全体、特許請求の範囲、p. 3右上欄中段 - 左下欄中段、p. 3左下欄下から第4行 - 右下欄最下行、p. 4左上欄第4行 - 左下欄第7行、実施例1-6、試験例1 & EP 376331 A2 & US 5055307 A	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5164186 A (ARS JAPAN KK) 1992. 11. 17 文献全体、claims、 EXAMPLES & DE 3834944 A1	1-22
X	JP 9-208457 A (旭工学工業株式会社) 1997. 08. 12 文献全体、 特許請求の範囲、実施例1, 2 & US 5851670 A	1-22
X	JP 2002-348234 A (株式会社プロテック) 2002. 12. 04 文献全体、特 許請求の範囲、【0011】 - 【0013】、【0014】、【0016】 & WO 02/96396 A1 & EP 1398025 A1 & US 2004/185113 A	1-22
A	JP 2002-521343 A (ソシエテ・ド・ウ・コンセユ・ト・ウ・ルシエル・シュ・エ・タ・プ・リケーション・ジャン ティフィック・エス・ア・エス) 2002. 07. 16 文献全体、特許請求の範囲、【00 69】 & WO 00/4916 A1 & AU 9949646 B & EP 1098660 A1 & US 6270700 A & EP 1240896 A2	1-22
A	JP 6-329557 A (明治乳業株式会社) 1994. 11. 29 文献全体、特 許請求の範囲、【0013】 - 【0015】、実施例 (ファミリーな し)	1-22
A	JP 5-339165 A (科研製薬株式会社) 1993. 12. 21 文献全体、特 許請求の範囲、【0019】、実施例 (ファミリーなし)	1-22
A	JP 2001-524937 A (エテックス コーポレイション) 2001. 12. 04 文献全体、 特許請求の範囲 & WO 98/16209 A2 & AU 9749025 B & EP 941079 A1 & US 6132463 A & US 6139578 A & US 6277151 A & US 6541037 A & US 6544290 A	1-22
A	WO 02/32402 A1 (CAMBRIDGE BIOSTABILITY LTD) 2002. 04. 25 文献全体 & US 6190701 A & AU 2001/11986 B & EP 132 8255 A1 & JP 2004-513093 A & JP 2004-196776 A & EP 144 9523 A1 & EP 1452171 A2	1-22
A	JP 2001-524096 A (ニコム イメージング エイセス) 2001. 11. 27 文献全 体 & WO 98/47532 A1 & AU 9870686 B & EP 977593 A1	1-22
A	JP 2002-524491 A (エテックス コーポレイション) 2002. 08. 06 文献全体 WO 00/15194 A1 & AU 9961456 B & EP 1117381 A1 & CA 2 342207 A1 & US 5676976 A & US 2003/82232 A & US 621436 8 A & US 2342207 A	1-22

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/30943 A1 (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 2003. 04. 17 文献全体、claims & US 2003/134811 A & AU 2002/331484 B & AU 2002/331489 B	1-22
A	WO 98/35703 A2 A (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 1998. 08. 20 文献全体、CLAIMS、EXAMPLE V & CA 2280957 A1 & AU 9862782 B & EP 967999 A2 & US 6455495 A	1-22
A	WO 02/15881 A2 (DYTECH CORP LTD) 2002. 02. 28 文献全体 & AU 2001/79970 B & EP 1311241 A2 & JP 2004-506679 A	1-22
A	JP 5-255095 A (株式会社アドバンズ) 1993. 10. 05 文献全体、特許請求の範囲、【0005】、【0006】、実施例1-4、実験例1 (ファミリーなし)	1-22
A	JP 5-253459 A (旭光学工業株式会社) 1993. 10. 05 文献全体 (ファミリーなし)	1-22
A	JP 11-216357 A (ツミテック・ラソニング株式会社) 1999. 08. 10 文献全体、【0023】 (ファミリーなし)	20
A	JP 2002-536340 A (メルク エント カムパニー インコーポレーテッド) 2002. 10. 29 文献全体、特許請求の範囲、実施例5, 6 & WO 00/45841 A2 & AU 2000/27492 B & US 6251678 A & EP 1150712 A2	20, 21
X	JP 6-296676 A (日本特殊陶業株式会社) 1994. 10. 25 文献全体、請求項3, 5、実施例1、表-1 (ファミリーなし)	23
X	JP 2003-62061 A (日本特殊陶業株式会社) 2003. 03. 04 文献全体、【0028】 (ファミリーなし)	23
X	JP 2003-38636 A (東芝セラミックス株式会社) 2003. 02. 12 文献全体、【0042】 (B) & EP 1197233 A1 & US 2002/52662 A	23

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<単一性について>

- [1] 請求項 1-9 (… 以下第 1 発明群という)
- [2] 請求項 10-12 (… 以下第 2 発明群という)
- [3] 請求項 13-16 (… 以下第 3 発明群という)
- [4] 請求項 17-22 (… 以下第 4 発明群という)
- [5] 請求項 23 (… 以下第 5 発明群という)

第 1-4 発明群のいずれかに属する任意の発明と、第 5 発明群に属する任意の発明との間で共通する発明特定事項は、各請求項の規定からみて「生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイト」のみであると認められるが、生分解性の多孔性ハイドロキシアパタイト自体は文献を挙げるまでもなく本願優先日前周知のものであったと認められるし、また特に、多孔性ハイドロキシアパタイト（いずれもある程度の生分解性を有すると認められるもの）及びリン酸カルシウムを含むもので、請求の範囲 23 に規定される範囲中のいずれかのハイドロキシアパタイトと区別し得ない焼成ハイドロキシアパタイト自体、国際調査報告で引用された文献である

- ・ JP 6-296676 A (日本特殊陶業株式会社) 1994.10.25 文献全体、請求項3, 5、実施例1、表-1 (ファミリーなし)
- ・ JP 2003-62061 A (日本特殊陶業株式会社) 2003.03.04 文献全体、【0028】 (ファミリーなし)
- ・ JP 2003-38636 A (東芝セラミックス株式会社) 2003.02.12 文献全体、【0042】 (B) & EP 1197233 A1 & US 2002/52662 A

のいずれかに記載されているように、本願優先日前当業者にとり既知のものであると認められる。

よって、上記「生分解性のハイドロキシアパタイト」は先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできないから、第 1-4 発明群と第 5 発明群との間で特別な技術的特徴が共有されているとは認められず、両者は単一の技術的特徴を共有するように互いに関連しているとはいえない。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.